

Wat leert Spartacus ons?

Jaap Deinum
Afdeling Inwendige Geneeskunde

Wat leert Spartacus ons?

Jaap Deinum
Afdeling Inwendige Geneeskunde

Primair hyperaldosteronisme

- hypertensie en/of hypokaliëmie door autonome aldosteronproductie door één bijnier (aldosteronproducerend adenoom, APA) of door beide bijnieren (bilaterale bijnierschorshyperplasie, BAH)
- meest voorkomende vorm van secundaire hypertensie, 2,5-10% van alle hypertensie
- kenmerk: hoog aldosteron, laag renine

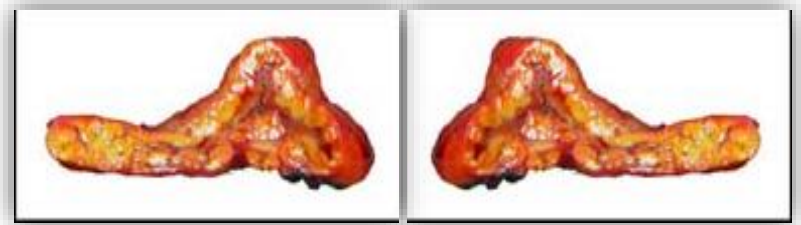
Subtypes primair hyperaldosteronisme

Unilateraal aldosteron-
producerend adenoom (APA)~50%



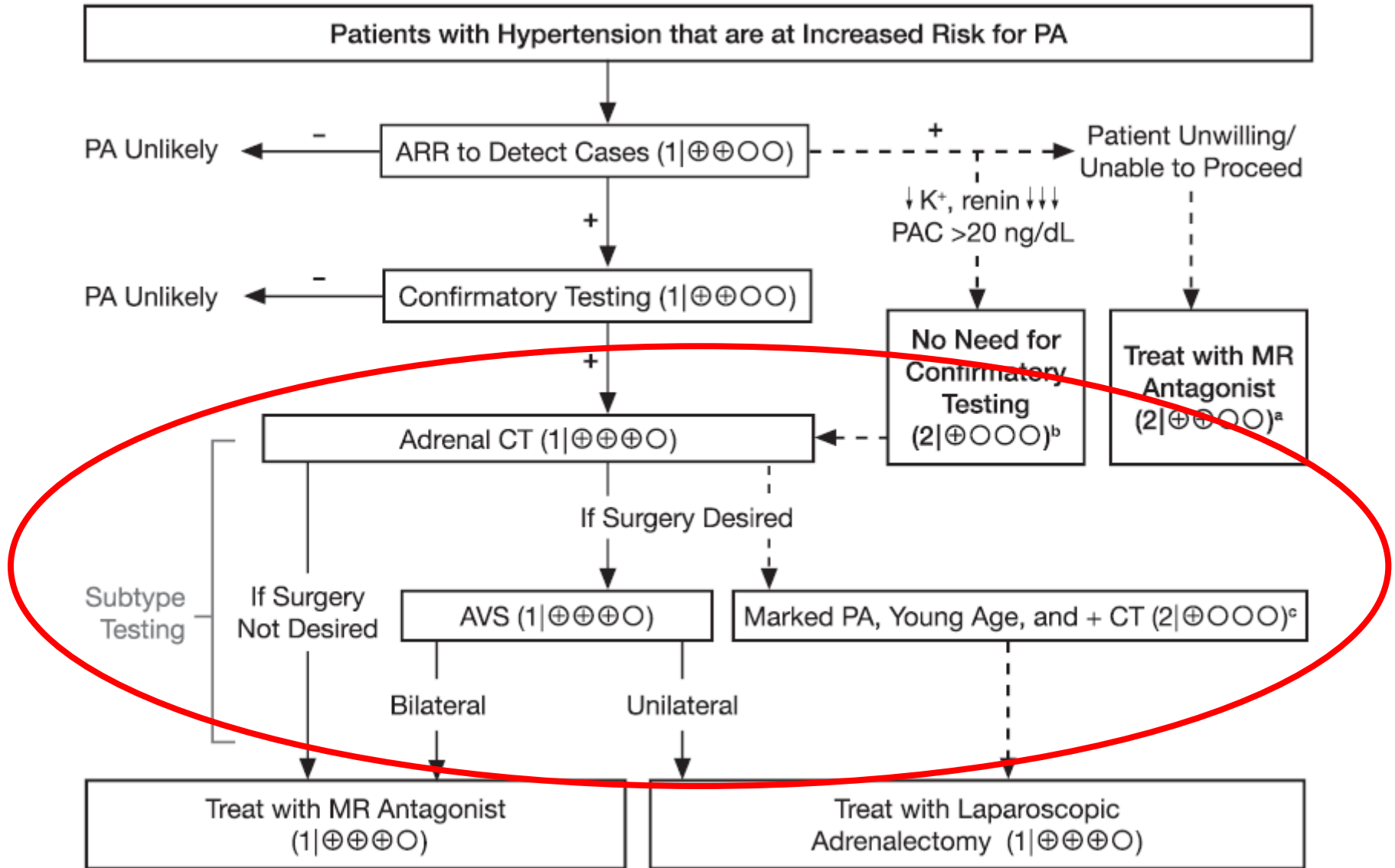
Adrenalectomie(Adx)

Bilaterale bijnierschorshyper-
plasie (BAH) ~ 50%



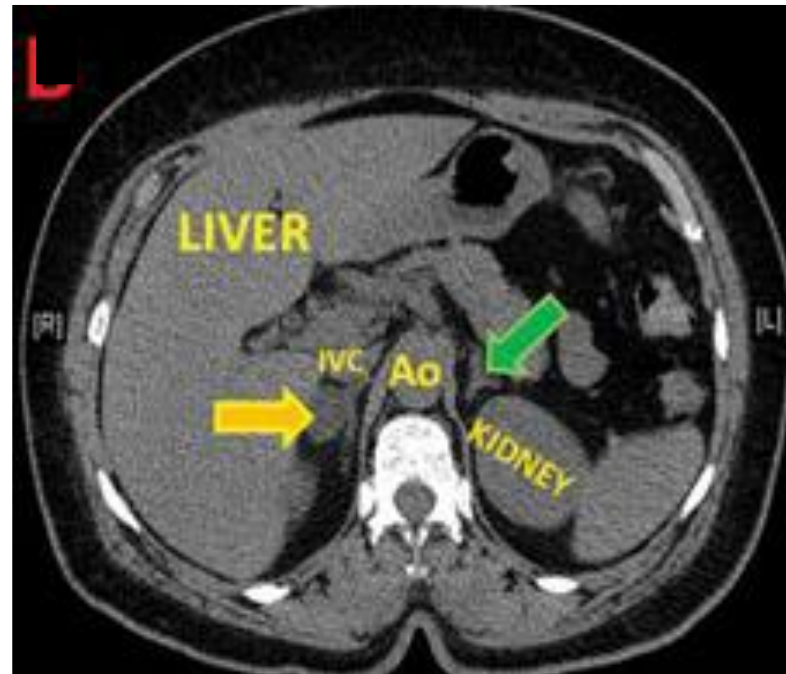
MR antagonist (MRA)

Diagnostische flow in PHA



Subtypering PHA

CT scan



S. Lee 2012

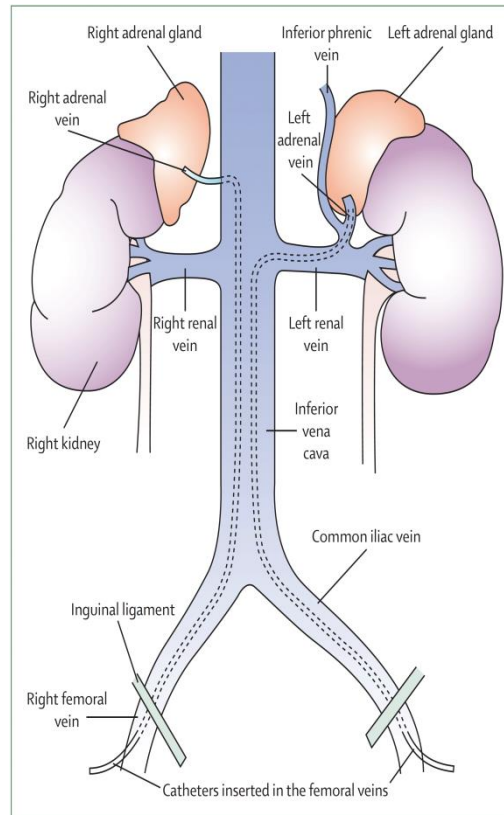
Anatomische 'test'

-Kan geen onderscheid maken tussen unilaterale vs bilaterale overmatige aldosteronsecretie

-veronderstelde lage sensitiviteit en beperkte specificiteit

Subtypering PHA

Adrenal Venous Sampling (AVS)

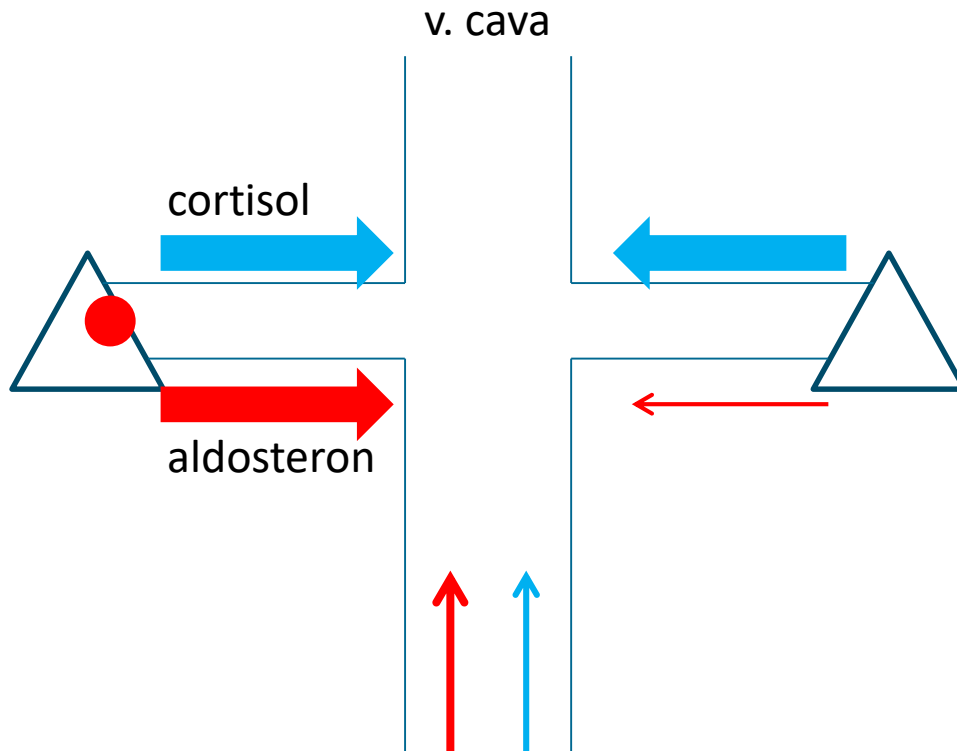


Monticone et al.
Lancet Diab. Endocrinol. 2015;3:296-303

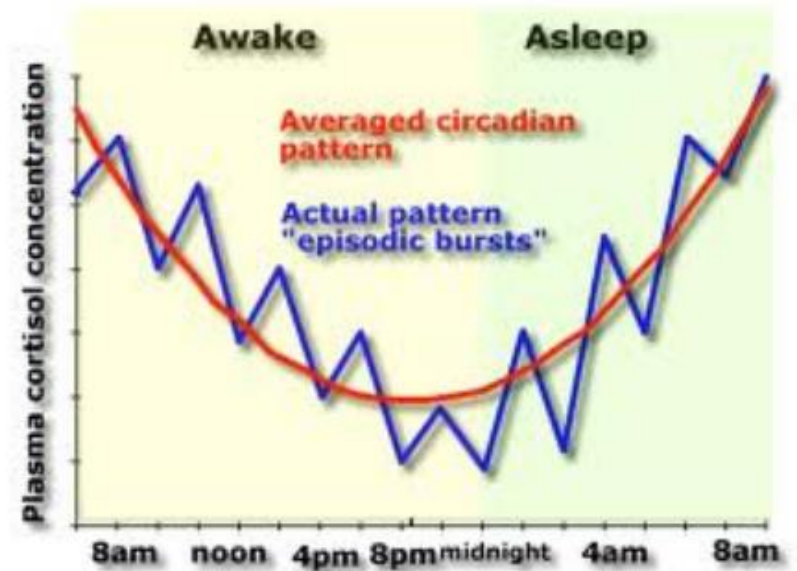
Functionele test

- maakt onderscheid tussen unilaterale en bilaterale aldosteronhypersecretie
- Veronderstelt symmetrische cortisolsecretie en één vene per bijnier

Principe AVS



Optioneel: ACTH-infuus om cortisol te stabiliseren



Wat is de goudstandaard test voor een APA?

Test met 100% sensitiviteit and 100% specificiteit

In de praktijk: de best presterende test

Maar: best presterend vergeleken met wat?



The Management of Primary Aldosteronism: Case Detection, Diagnosis, and Treatment: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline

3.2 *We recommend* that when surgical treatment is feasible and desired by the patient, an experienced radiologist should use adrenal venous sampling (AVS) to make the distinction between unilateral and bilateral adrenal disease (1 / ⊕⊕⊕⊕).

We suggest that in younger patients (< age 35) with spontaneous hypokalemia, marked aldosterone excess, and unilateral cortical adenoma on adrenal CT scan, AVS may not be needed before proceeding to unilateral adrenalectomy. (2 / ⊕⊕⊕⊕)

< 10% van alle patiënten

Waar is de richtlijn eigenlijk op gebaseerd?

Patients with primary aldosteronism

Adrenal CT scan

CT scan shows APA

CT scan shows BAH

Adrenal vein sampling

Adrenal vein sampling

AVS shows APA
CT true positive

AVS shows BAH
CT false positive

AVS shows BAH
CT true negative

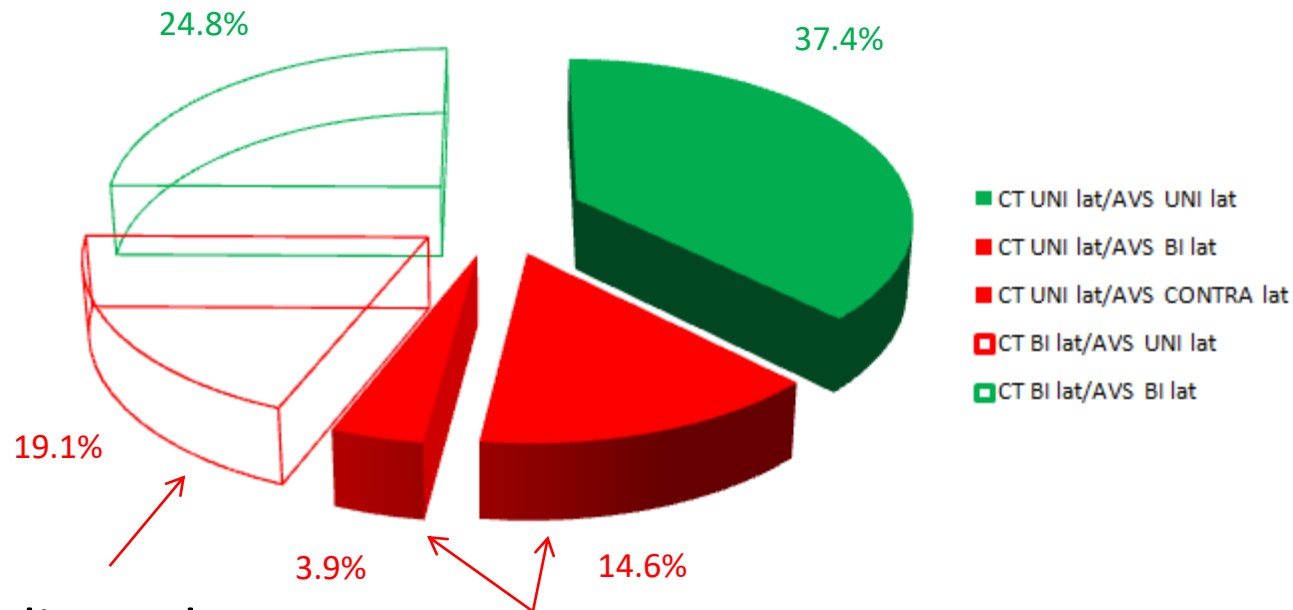
AVS shows APA
CT false negative

(Judgment on outcomes)

Hoe goed is AVS eigenlijk?

- *Kempers et al.* Systematische review: 38 artikelen
- In 37.8% van 950 gevallen, CT-scan en AVS discordant

Klinische follow-up ontbrak of was van geringe kwaliteit in meerderheid van studies



Adx geïndiceerd
maar niet gedaan
op basis van CT

Adx niet gerechtvaardigd op basis van CT

Ann. Intern. Med. 2009

Hoe goed is AVS eigenlijk?

AVS: Briljant concept met problemen

- moeilijk, patiëntonvriendelijk, duur
- Invasief, blootstelling aan straling
- Beperkt beschikbaar voor groeiend aantal patiënten
- Niet gestandaardiseerd, variabele criteria*
(‘DE AVS bestaat niet’)
- Variabiliteit in (vaak slecht gemeten) klinische uitkomsten
- Bewijs gebaseerd op retrospectieve studies vol bias

* Hypertension 2015;65:849

Pragmatic approach, recommended by GRADE

Patients with primary aldosteronism

randomization

Adrenal vein sampling

Adrenal CT scan

APA

BAH

True and false

True and false

APA

BAH

True and false

True and false

management

management

Outcomes
important to
patients

*medication use, blood
pressure,
biochemistry
quality of life, costs*

Outcomes
important to
patients

*medication use, blood
pressure,
biochemistry
quality of life, costs*

compare

Radboudumc

Aim&Design of Spartacus

Aim: to compare CT-based and AVS-based management of patients with primary aldosteronism

Design: randomized diagnostic trial, outcome-based

- outcome-based because no reference test for APA/BAH distinction is available

- premise: a diagnostic strategy is superior if it leads to better clinical outcome

Subtyping Primary Aldosteronism: a Randomized Trial Comparing Adrenal Vein Sampling and Computed Tomography Scan (SPARTACUS)
ClinicalTrials.gov, number NCT01096654

Methods

salt loading test positive



Randomization (stratified for age, sex, BP, aHT drug use and center)

CT

AVS (+CT)



CT

Unilateral enlargement
(‘adenoma’)

Bilateral enlargement or
normal adrenals

↓
Adx

↓
Spironolactone/Eplerenone

Strict blood pressure regulation
($<135/85$ HBPM or $<140/90$ OBPM)
1 year follow-up

salt loading test
DDD (+ABPM), potassium, QOL, costs,
evaluation

AVS

Lateralized aldosterone secretion

Symmetric aldosterone secretion

↓
Adx

↓
Spironolactone/Eplerenone

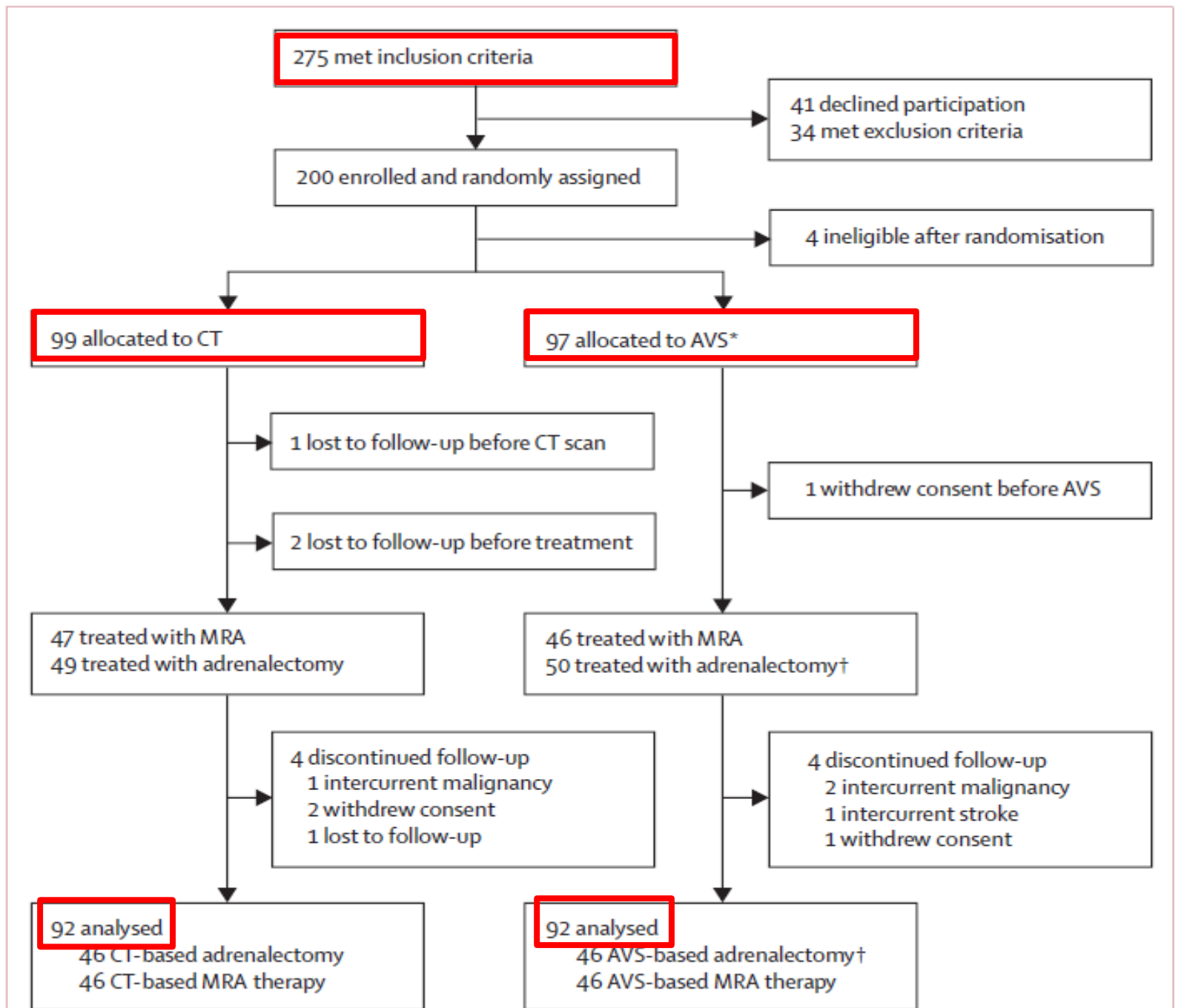
Strict blood pressure regulation
($<135/85$ HBPM or $<140/90$ OBPM)
1 year follow-up

salt loading test
DDD (+ABPM), potassium, QOL, costs
evaluation

Outcomes:

1st: intensity of antihypertensive drug use (#Defined Daily Dosages)

2nd: potassium, blood pressure, biochemical outcome (after adrenalectomy), QoL, costs



Resultaten: primaire eindpunten

	Total cohort		
	CT (n=92)	AVS (n=92)	p value
Defined daily dose	3.0 (1.0-5.0)	3.0 (1.1-5.9)	0.52
Number of antihypertensive drugs	2 (1-3)	2 (1-3)	0.87
24 h ambulatory blood pressure			
Systolic, mm Hg	127 (120-138)	128 (121-135)	0.93
Diastolic, mm Hg	80 (75-86)	81 (76-85)	0.76

median (IQR)

Resultaten in behandelgroepen

	Adrenalectomy			Mineralocorticoid receptor antagonist		
	CT (n=46)	AVS (n=46)	p	CT n=46)	AVS (n=46)	p
DDD	1.2 (0-3.0)	1.2 (0-3.0)	0.42	4.0 (2.3-6.7)	5.7 (3.4-8.7)	0.05
Number aHT drugs	1 (0-2)	1(0-2)	0.31	2 (2-3)	3 (2-4)	0.39
SBP ABPM	129 (121-141)	128 (121-137)	0.53	125 (120-135)	128 (122-133)	0.57
DBP ABPM	82 (76-87)	81 (77-85)	0.98	80 (74-86)	81 (75-85)	0.71

Biochemische uitkomsten na Adx

Geen verschil in

- kalium
- renine
- post-zoutbelasting aldosteron

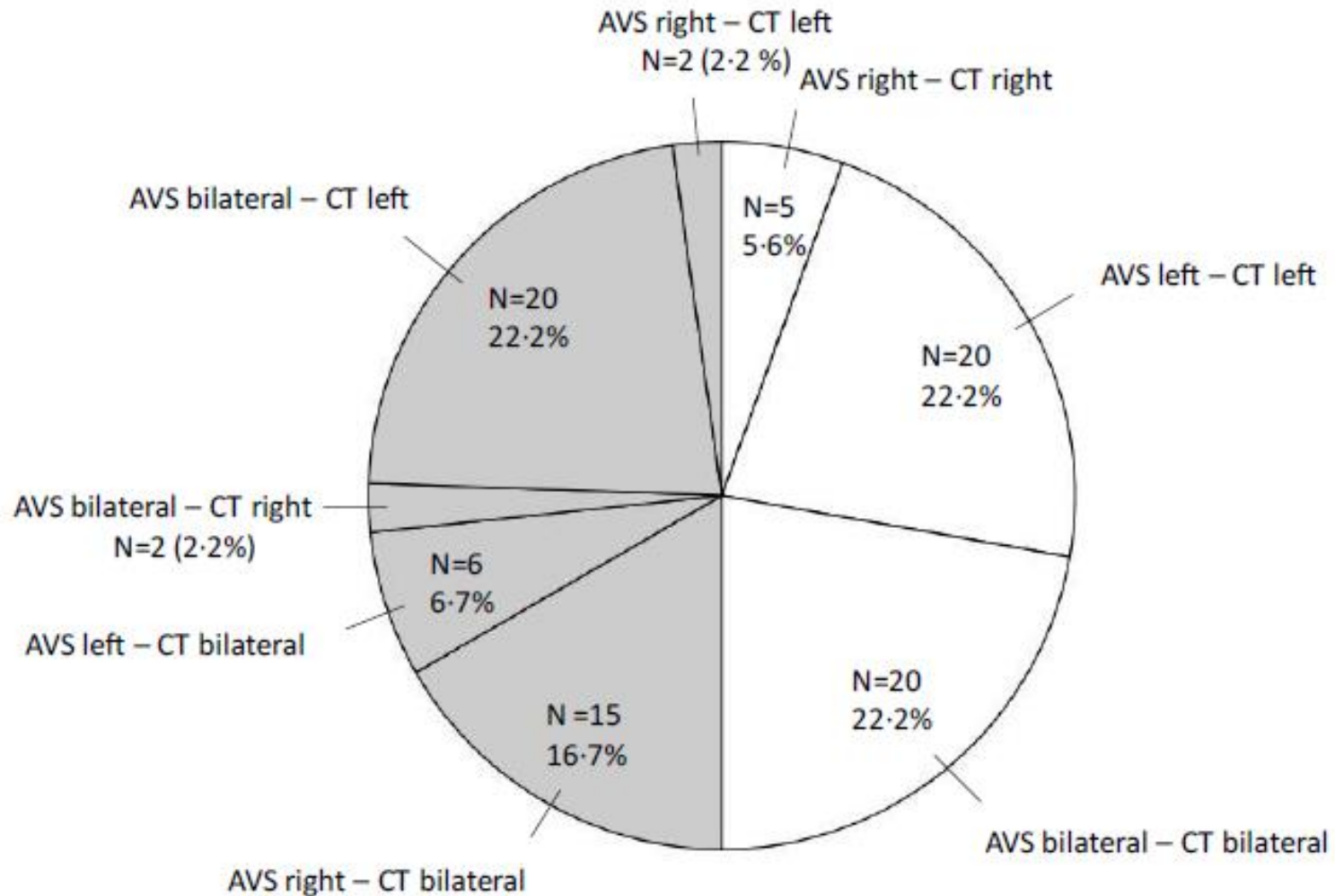
Persisterend primair hyperaldosteronisme

- 9/46 na CT
 - 5/46 na AVS
- p=0.25

Kwaliteit van leven en kosten

	Total cohort		
	CT (n=92)	AVS (n=92)	p value
RAND-36 physical component summary score	52.7 (43.9-56.8)	53.2 (44.0-56.8)	0.83
RAND-36 mental component summary score	49.8 (43.1-54.6)	52.7 (44.9-55.5)	0.17
Total costs	€4227.8 (3604.2-4851.5)	€6746.3 (5965.3-7527.2)	<0.001
Quality-adjusted life-years	1.24 (1.18-1.30)	1.29 (1.23-1.35)	0.26

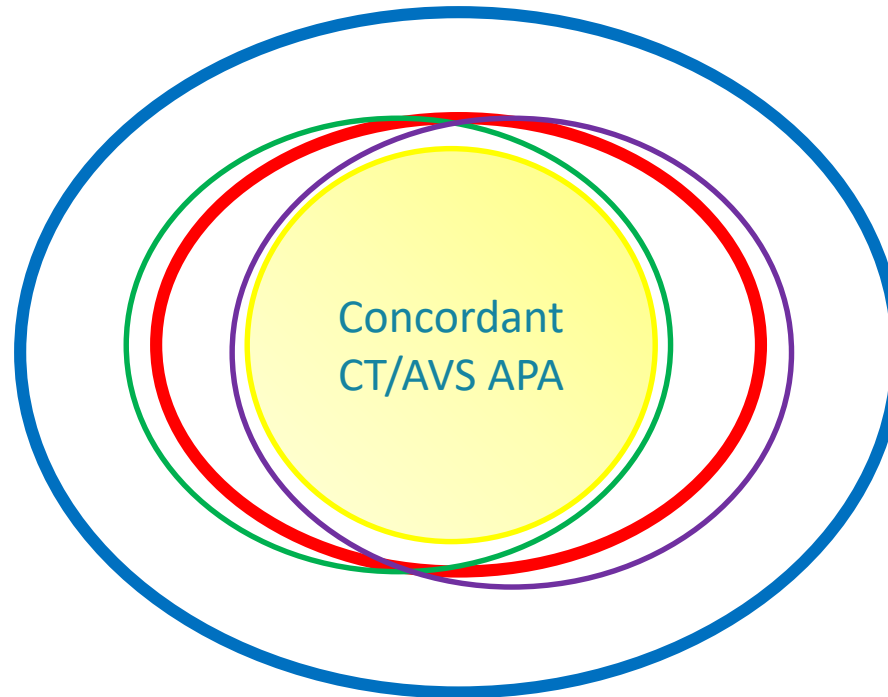
Concordance of CT and AVS 50%



Wat leert SPARTACUS ons?

APA volgens AVS

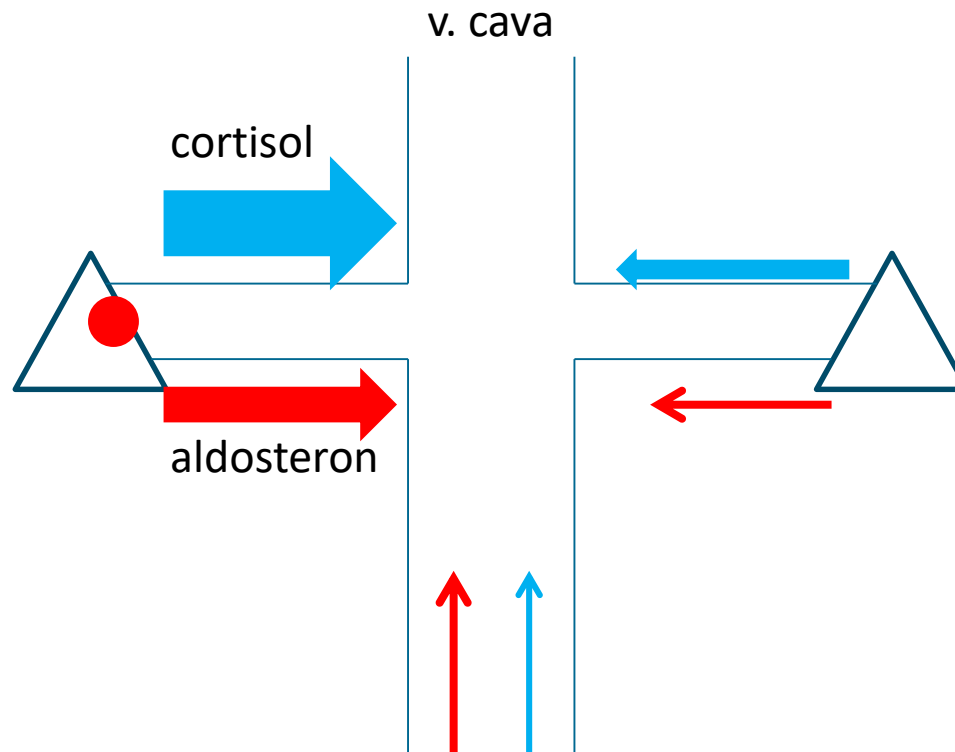
APA volgens CT



APA

Alle PA

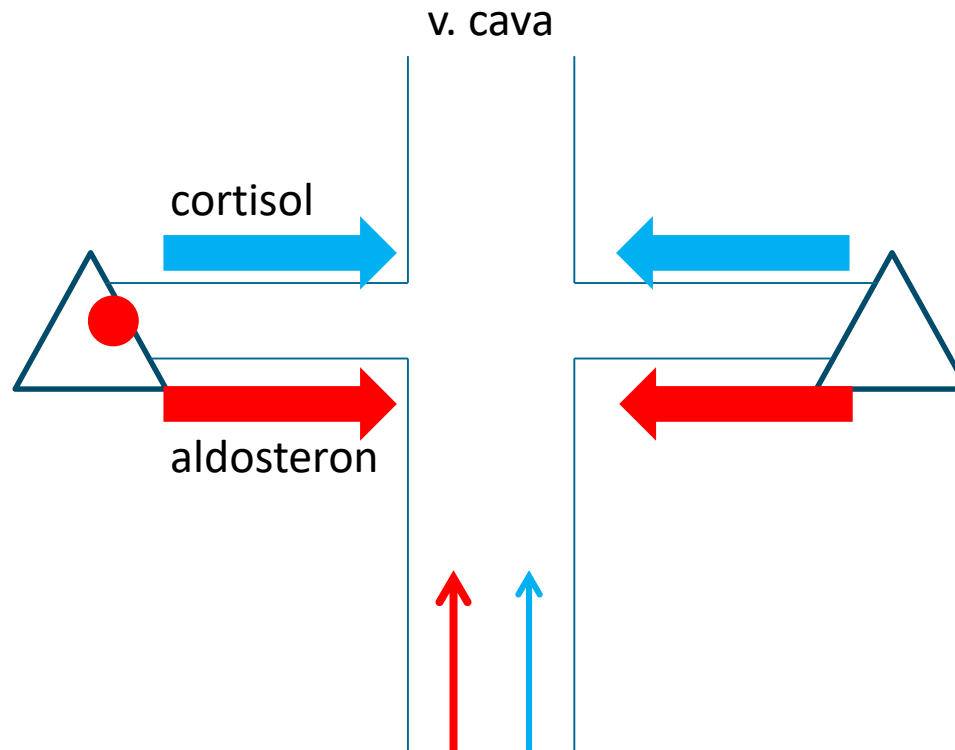
Verklaring: adenoom maakt ook cortisol?



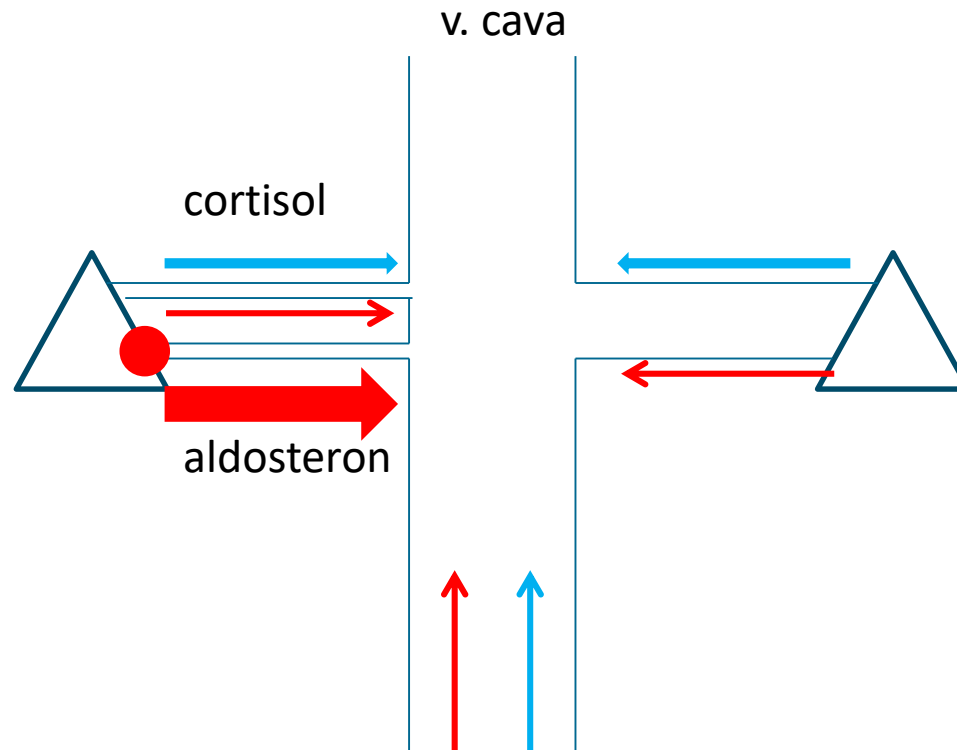
Arlt et al. JCI Insight 2017

Verklaring: ACTH induceert aldosteron aan contralaterale zijde, adenoom gemist?

ACTH infuus



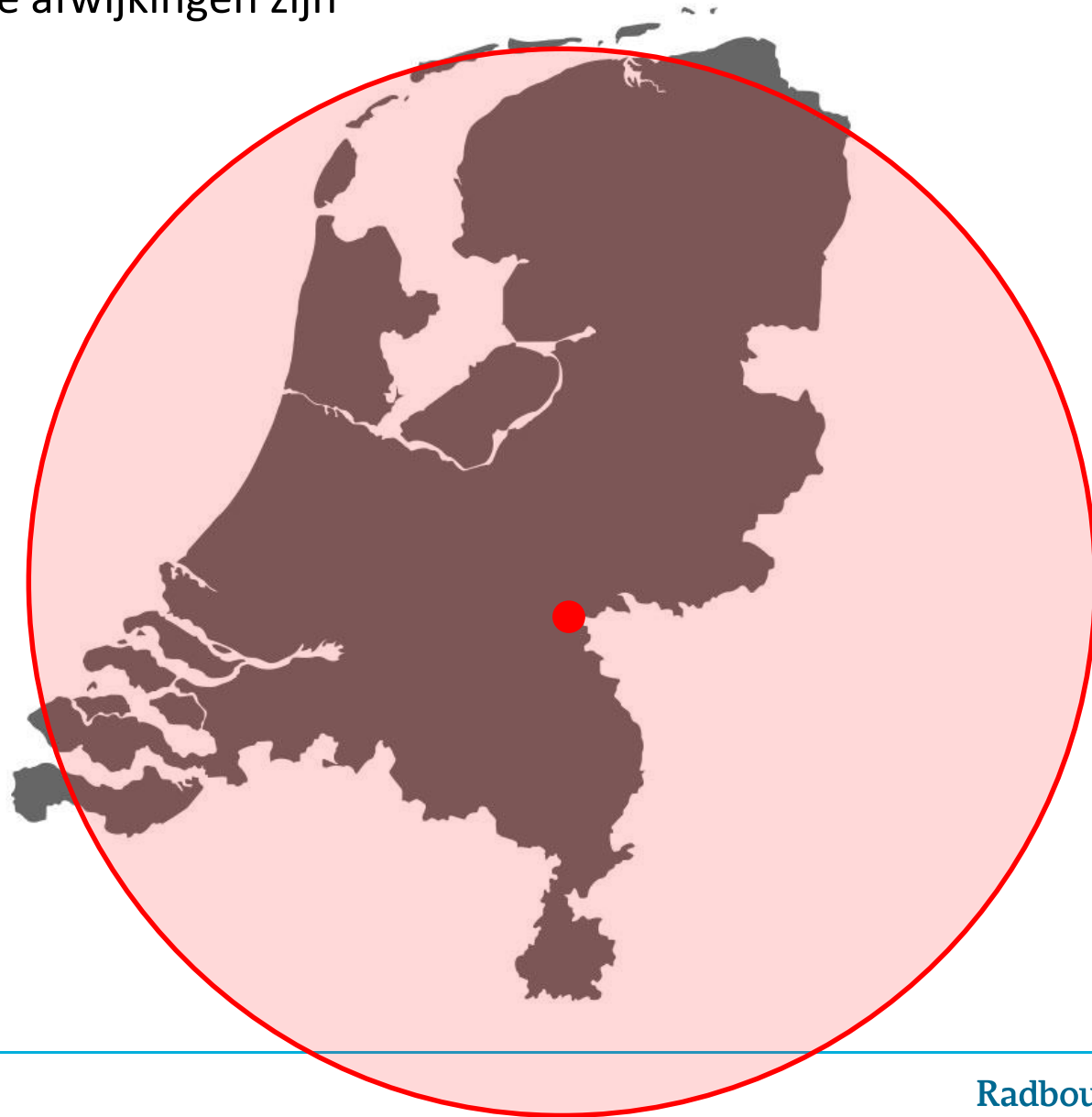
Verklaring: twee venen, waarvan maar één het adenoom draineert?



Wat leert SPARTACUS ons?

- een richtlijn is ook maar een richtlijn
- pragmatische/'praktische' gerandomiseerde diagnostische studies met klinische follow-up-resultaten als uitkomst zijn 'the way to go'
- Het probleem met de AVS is net zo groot (of klein) als met CT: beide zijn imperfect
- AVS moet dus beter: geen cortisol als calibrator? andere afkapwaarden? geen ACTH?
- dringend behoefte aan replicatie van Spartacusresultaten

In behoeftige omstandigheden (meer dan 200 km van Nijmegen) is een CT scan op dit moment misschien wel acceptabel als alternatief, tenzij er dubbelzijdige afwijkingen zijn



Wat leert SPARTACUS ons?

Je kunt wel in opstand komen tegen de slavernij van een richtlijn, maar....

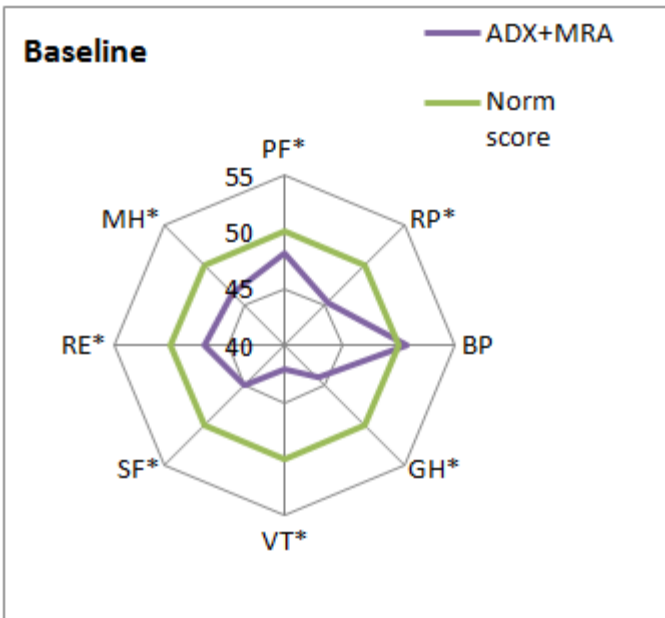
Editorial Commentary

Adrenal Venous Sampling Versus Computed Tomographic Scan to Determine Treatment in Primary Aldosteronism (The SPARTACUS Trial)

A Critique

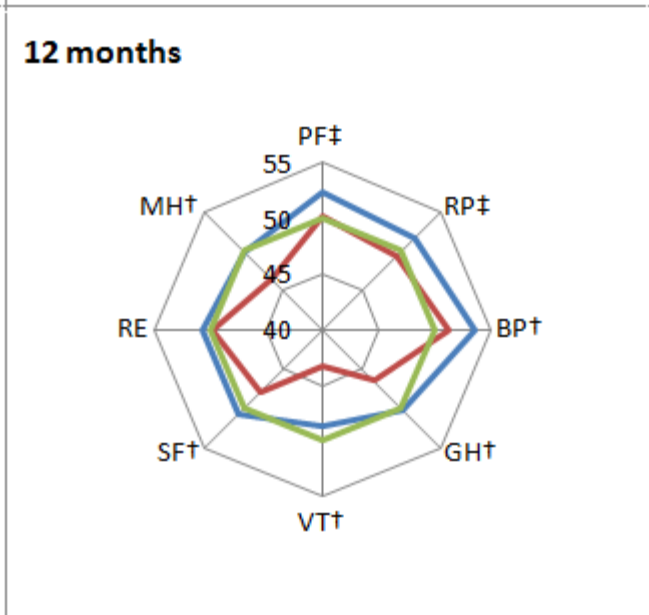
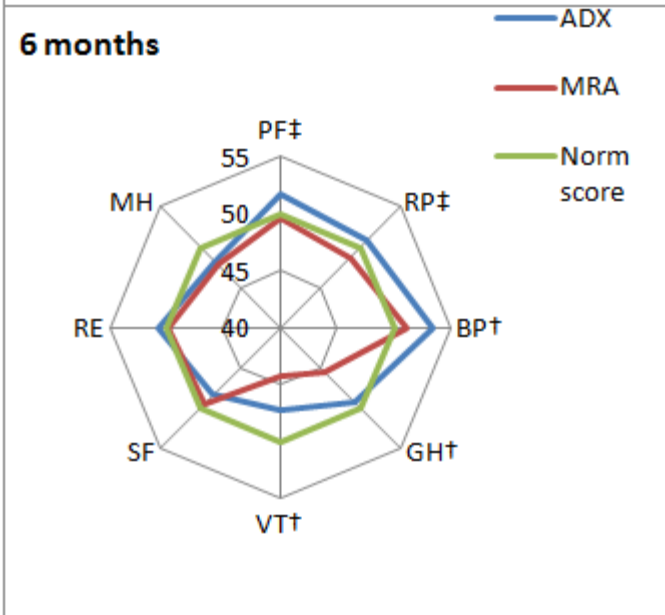
Gian Paolo Rossi, John W. Funder

Hypertension 2017;69:396



Kwaliteit van leven,
de essentie?

RAND-36



Main investigators

Tanja Dekkers
Aleksandra Prejbisz
Leo Schultze Kool
Gert Jan vd Wilt
Jacques Lenders
Jaap Deinum



The Netherlands Organisation for
Health Research and Development

Collaborators

Mark Arntz, Nijmegen
Ad Hermus, Nijmegen
Hans Groenewoud, Nijmegen
Hans Langenhuijsen, Nijmegen
Peter Makai, Nijmegen
Alike Ligthart, Nijmegen
Marieke Velema, Nijmegen

Michiel Kerstens, Groningen
Ton vd Meiracker, Rotterdam
Wilko Spiering, Utrecht
Bert Jan vd Born, Amsterdam
Aleksandra Prejbisz, Jacek Kadziela, Sylwia
Kruk, Andrzej Januszewicz, Warsaw
Fred Sweep, Nijmegen



Further contributions from

*Anke Hendriks, Ingeborg BooijLiewes, Henri Timmers (Nijmegen),
Corien Flint, Maarten Rookmaker, C. Joosten (Utrecht MC), Eveline Jäger (ErasmusMC
Rotterdam), M. Camminga (AMC Amsterdam), Floris van Molkt (Maastricht University MC),
Ton Kooter (VUMC, Amsterdam), Arend-Jan Woittiez (ZGT, Almelo), Peter Oomen (MCL,
Leeuwarden), Sjoerd van Thiel, Mariëtte Kappers, Amphia, Breda, Marije ten Wolde, Nathalie
Smit, Flevoziekenhuis, Almere*

